



Sähkösavukkeiden terveyteen liittyvät vaikutukset ja teho tupakoinnin lopettamisessa

Päälöydökset

- Sähkösavukkeissa käytettävä neste ja käytössä muodostuva höyry sisältävät terveydelle haitallisia aineita.
- Haitallisten aineiden pitoisuudet ovat pienempiä verrattuna savukkeisiin.
- Sähkösavukkeita käytettäessä myös sivulliset henkilöt näyttävät altistuvan pienille määrille haitallisia aineita.
- On joitakin viitteitä, että sähkösavukkeet saattavat auttaa tupakoinnin lopettamisessa ja vähentämisessä. Tieteellinen näyttö tehosta tupakasta vieroituksessa on kuitenkin yhä heikko.
- Sähkösavukkeiden käyttäjät jatkavat usein myös tavallisten savukkeiden käyttöä, mikä voi ylläpitää nikotiiniiriippuvuutta.

Kirjoittajat:

Otto Ruokolainen
Tutkija, THL

Hanna Ollila
Asiantuntija, THL

Patrick Sandström
Vieraileva asiantuntija, THL

Antero Heloma
Ylilääkäri, THL

MIKÄ ON SÄHKÖSAVUKE?

Sähkösavuke on sähköllä toimiva, tehdasvalmisteisen savukkeen käyttötapaa imitoiva laite. Useimmiten laite koostuu kolmesta osasta: patruunasta, lämmityselementistä ja akusta. Osa sähkösavukelaitteista on kertakäyttöisiä, osaan voi vaihtaa nestesäiliön tai lisätä suoraan uutta nestettä ja käyttää uudelleen ladatulla akulla. Sähkösavukkeesta ja niissä käytettävistä nesteistä on olemassa nikotiinia sisältäviä ja nikotiinittomia versioita (myös esimerkiksi nimellä e-shisha) sekä eri makuvaihtoehtoja. Sähkösavukkeet eroavat ulkomuodollisesti paljonkin toisistaan.

Tässä julkaisussa kerrotaan kootusti sähkösavukkeiden terveyteen liittyvistä vaikutuksista ja tehosta lopettamisen tuessa nykyisen tieteellisen tiedon perusteella.

SÄHKÖSAVUKKEEN KÄYTÖN YLEISYYS SUOMESSA

Sähkösavukkeen käyttö on yleistynyt viime vuosina kansainvälisesti. Vuosina 2012–2014 Suomessa tehtyjen väestötutkimusten perusteella aikuisista noin 2 % käyttää sähkösavuketta päivittäin tai satunnaisesti. Yläkouluikäisistä nuorista sähkösavuketta oli kokeillut 15 % vuonna 2012 ja 12–18-vuotiaista nuorista 14 % vuonna 2013. Kokeilut yleistyvät nuorilla iän myötä, mutta päivittäinen tai nykyinen käyttö on toistaiseksi ollut vähäistä.

SÄHKÖSAVUKENESTEEN SISÄLTÄMÄT HAITALLISET AINEET

Sähkösavukenesteiden haitta-ainepitoisuuksia on tutkittu kemiallisin ja solubiologisin menetelmin. Sähkösavukenesteissä käytetään höyryn muodostamiseen useimmiten propyleeniglykolia tai glyserolia. Nämä on luokiteltu turvallisiksi kemikaaleiksi elintarvike- ja hygieniatuotteissa, mutta sähkösavukkeessa käytettävässä muodossa eli höyrystettynä ja hengitettynä niiden vaikutuksista ei ole systemaattista tietoa.

Sähkösavukenesteistä on löytynyt haitta-aineita, joita syntyy myös savukkeita poltettaessa, kuten asetaldehydia, formaldehydia ja akroleiinia. Lisäksi esimerkiksi etyleeniglykolia, tupakkaspesifejä nitrosamiineja, tupakka-alkaloideja, asetyylipropionyyliä ja lääkeainejäämiä on havaittu. Sähkösavukenesteiden pitoisuudet ovat eronneet pakkauksessa esitettyihin pitoisuuksiin verrattuna esimerkiksi nikotiinin osalta. On huomioitava, että on myös tutkimuksia, joissa epäpuhtauksia ja haitta-aineita ei ole löytynyt ja ilmoitettu nikotiinipitoisuus on vastannut hyvin sähkösavukenesteiden koostumusta.

Joidenkin sähkösavukenesteiden on havaittu laboratoriotesteissä aiheuttavan myrkyllisiä vaikutuksia soluille (sytotoksisuus). Sytotoksisuudessa on voinut esiintyä vaihtelua saman valmistajan, pakkausmerkintöjen perusteella identtisten, tuotteiden välillä. On esitetty, että nikotiinipitoisten nesteiden myrkyllisyys soluille johtuisi ennen kaikkea käytettyjen makuaineiden määrästä ja koostumuksesta.

HAITALLISET AINEET SÄHKÖSAVUKKEEN KÄYTÖSSÄ MUODOSTUVASSA HÖYRYSSÄ

Sähkösavukkeiden nesteestä muodostuu höyryä, kun sitä kuumennetaan. Tätä höyryä vedetään henkeen. Nesteiden haittapitoisuuksien ohella on merkityksellistä tarkastella myös muodostuvan höyryn haitta-ainepitoisuuksia. Tätä on tutkittu kemiallisesti pääosin laboratorioasetelmassa.

Höyryssä esiintyy samoja haitta-aineita kuin sähkösavukenesteissä, kuten formaldehydia, asetaldehydia ja akroleiinia. Höyrystä on löydetty lisäksi myös esimerkiksi metalleja (kadmium, nikkeli, lyijy), PAH-yhdisteitä, haihtuvia orgaanisia yhdisteitä (VOC) sekä nitrosamiineja ja dietyleeniglykolia. Myös nikotiinittomien nesteiden höyry sisältää haitallisia aineita, mutta vähäisiä määriä verrattuna savukkeeseen. Joidenkin sähkösavukkeiden höyry on osoittautunut sytotoksiseksi. Yhdessä tutkimuksessa sähkösavukkeen päästöt olivat poltetun savukkeen päästöjä suuremmat nikkelin, sinkin ja hopean osalta, mutta pääosin haitta-ainepitoisuuksien määrä on tutkimuksissa ollut pienempi verrattuna poltettavaan savukkeeseen.

Sähkösavukkeissa käytettävien nesteiden nikotiinin ja makuaineiden määrä voi olla yhteydessä haitallisten aineiden määrään. Esimerkiksi makeita elintarvikemakuja sisältävistä sähkösavukenesteistä muodostetun höyryn on esitetty sisältävän terveydelle haitallisia määriä diasetyyliä ja asetyyliipropionyyliä. Myös sähkösavukkeen käyttömenetelmä ja höyrymuodostajan teho voivat vaikuttaa merkittävästi haitallisten aineiden määrään: sähkösavukenesteen tai sähkösavukelaitteen kuumenninkelojen korkean lämpötilan on havaittu tuottavan suurempia määriä formaldehydia, asetaldehydia ja asetonia verrattuna matalamman lämpötilan käyttötilanteeseen.

SÄHKÖSAVUKKEEN KÄYTÖN VAIKUTUKSET TERVEYTEEN

Sähkösavukkeiden pitkäaikaisvaikutuksista ei ole tietoa, sillä ne ovat olleet markkinoilla vasta vähän aikaa. Lyhytaikaisia terveydellisiä haittoja on tutkittu fysikaalisin ja solubiologisoin mittauksin sekä subjektiivisten kokemusten kautta. Subjektiiviset kokemukset haitoista tai hyödyistä eivät kuvaa luotettavasti sähkösavukkeen käytön mahdollisia kliinisesti merkitseviä haittoja tai hyötyjä.

Sähkösavukeneste sisältää usein nikotiinia, joka on riippuvuutta aiheuttava itsessäänkin myrkyllinen aine. Sähkösavukkeen käyttö voi vaikuttaa kielteisesti ihmisen hengitysjärjestelmään, mutta vähemmän kuin savukkeiden poltto. On myös havaittu, ettei sähkösavukkeen käytöllä olisi vaikutuksia normaaliin keuhkotoimintaan tai verenkuvaan eikä valtimoiden kovettumiseen. Sähkösavukkeiden käyttäjiltä on löytynyt virtsasta samoja myrkyllisiä ja karsinogeenisia aineenvaihduntatuotteita kuin savukkeen polttajilta, mutta pienempiä määriä.

Käyttäjien raportoimia, subjektiivisia haittavaikutuksia ovat olleet muun muassa rintakipu, nopeutunut syke, pää- ja kurkkukipu, huimaus, nielun ja suun alueen ärsytys tai kuivuminen ja matala verenpaine. On myös tutkimuksia, joissa tutkittavat raportoivat terveytensä parantuneen siirtyessään savukkeesta sähkösavukkeeseen tai vähentäessään tupakointia sähkösavukkeen avulla.

Näin tutkimus tehtiin

Sähkösavukeartikkeleita haettiin Ebsco Discovery Service EDS -monihauulla (Ebsco) sekä PubMed-hauulla. Nämä hakukoneet hakevat tietoja monista tietokannoista samanaikaisesti. Käytettyjä hakusanoja olivat electronic cigar*, electronic cigaret*, e-cig* ja electronic nicotine*. Ebsco-haku suoritettiin 12.2.2015 ja PubMed-haku 9.4.2015 ja ne määrettiin koskemaan aikavälillä heinäkuu 2014–joulukuu 2015 vertaisarvioituissa tieteellisissä lehdissä julkaistuja tutkimuksia.

Ebsco-haku palautti yhteensä 890 artikkelia, joista kaksoiskappaleiden automaattisen poiston ja jo tutkijoiden tiedossa olevien artikkelien poiston jälkeen jäi 477 artikkelia. Näistä 79 oli kaksoiskappaleita tai otsikon perusteella epärelevanttejä tutkimuksia. Lisäksi poistettiin pääkirjoitukset ja muut ei alkuperäistutkimukset (n= 233), jolloin läpi käytävien tutkimusten määräksi jäi 167 artikkelia. Näistä kuudessa ei ollut saatavilla englanninkielistä tekstiä ja/tai niitä ei löytynyt hakupalvelimien kautta.

PubMed-haku tuotti 747 tutkimusta, joista 249 kappaletta oli kaksoiskappaleita tai samoja kuin ensimmäisessä haussa. Epärelevanttien julkaisujen poistamisen jälkeen läpikäytävien tutkimusten määräksi tämän haun osalta jäi 62 tutkimusta.

Lisäksi käytiin mediaseurannan ja artikkelien lähteiden perusteella läpi tutkimuksia, joita hakutulokset eivät antaneet (N =22).

Katsauksen läpikäytyjen artikkelien kokonaismäärä on täten 245. Näiden tutkimusten lisäksi tässä katsauksessa on käytetty hyväksi jo tiedossamme olevia sähkösavuketutkimuksia, jotka on julkaistu ennen heinäkuuta 2014. Näistä tutkimuksista on aiemmin raportoitu Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen internetsivuilla. Ks. <http://www.thl.fi/tupakka>.

Tapaustutkimukset voivat antaa viitteitä siitä, minkälaisia haitallisia vaikutuksia sähkösavukkeen käytöllä saattaa olla, mutta tuloksia ei voi yleistää. Tällaisissa tutkimuksissa on raportoitu esimerkiksi vastasyntyneen lapsen oireista (hengitysvaikeudet, vatsan turvotus), joiden on tulkittu johtuvan äidin runsaasta sähkösavukkeen käytöstä. Vauvan on esitetty oireilleen (oksentaminen) laitettuaan suuhunsa nikotiininestettä. Sähkösavukkeen glyserolipohjaisen neste on esitetty aiheuttaneen keuhkokuumeen. On myös tapaustutkimuksia, joissa nikotiininesteen suuren määrän käyttö on aiheuttanut myrkytysoireita.

Tiivistäen voidaan sanoa, että sekä sähkösavukeneesteet että sähkösavukkeen käytössä muodostuva höyry sisältää terveydelle haitallisia aineita, mutta vähäisempiä määriä kuin savukkeet. Näyttäisi siltä, että sähkösavukkeen käyttö voi saada aikaan terveydelle haitallisia vaikutuksia, erityisesti keuhkotoimintoihin. Itse tuote, nesteiden koostumus, makuaineiden määrä ja tuotteen käyttötapa voivat vaikuttaa haitallisten aineiden määrään. Käyttäjien raportoimat haitalliset vaikutukset ovat kuitenkin pääosin olleet vähäisiä. Haitta-aineiden ja terveyteen liittyvien vaikutusten perusteellinen tutkiminen vaatii yhdenmukaisia tutkimusmenetelmiä ja pitkäköjö seuranta-asetelmia. Nykytiedon valossa ei voida vastata kysymyksen sähkösavukkeiden pitkäaikaisvaikutuksista, ja lyhytaikaisvaikutuksista vain osittain.

SÄHKÖSAVUKKEEN KÄYTÖLLE ALTISTUMISEN VAIKUTUKSET

Sähkösavukkeen käytössä ei altistuta palamisreaktiossa syntyville haitallisille aineille. Laboratorio-oloissa mitatut sähkösavukkeen käytöstä johtuvat sisäilman haitta-ainepitoisuudet ovat olleet pienempiä verrattuna tehdasvalmisteisten savukkeiden päästöihin eivätkä usein ole ylittäneet terveyttä vaarantavaksi määriteltyjä raja-arvoja. Sähkösavukkeen käytön on kuitenkin havaittu tuottavan haihtuvia orgaanisia yhdisteitä (VOC), PAH-yhdisteitä ja pienihiukkasia, jotka vaikuttavat negatiivisesti sisäilman laatuun. Sähkösavukkeesta syntyvä höyry voi altistaa sivullisia erityisen pienille hiukkasille, jotka ovat terveydelle haitallisia.

Höyryn yhdisteiden jakauma muuttuu sähkösavukkeen käyttäjän keuhkoissa ja uloshengitetty höyry sisältää pienempiä partikkeleita. Nikotiinia sisältävän sähkösavukkeen passiivinen käyttö nostaa tupakoimattomien veren kotiniinipitoisuutta ja kotiniinipitoisuus voi olla yhtä suuri verrattuna savukkeen passiiviseen polttoon. Tupakoimattomien henkilöiden subjektiivisia oireita sähkösavukkeen käytölle altistumisesta on raportoitu, joista yleisimpinä hengityselimiin liittyvät oireet.

Sähkösavukkeen käyttö saattaa lisätä nikotiinimäärää ympäristön pinnoilla, kuten lattiasa (thirdhand smoke). Keuhkotoimintaan ja tulehdusmerkkiaineisiin sähkösavukkeen passiivinen käyttö ei näyttäisi vaikuttavan. Sähkösavukkeet tuottavat nikotiinin lisäksi muitakin haitallisia aineita sisäilmaan. Näiden haitallisten aineiden pitoisuudet sisäilmassa ovat pääosin olleet pienemmät verrattuna poltettavien savukkeiden päästöihin, mutta pitoisuudet ovat joissain tutkimuksissa osittain ylittäneet sisäilman haitallisten aineiden sallitut raja-arvot. Nykytiedon valossa sivulliset henkilöt näyttävät altistuvan haitallisille aineille sisätiloissa sähkösavukkeen käytön johdosta, mutta altistuksen kliinisistä terveysvaikutuksista tarvitaan lisää luotettavaa tietoa. Sähkösavukkeen passiivista käyttöä koskevien tutkimustulosten merkitsevyyden tulkintaa terveyden kannalta vaikeuttaa se, että terveydelle haitallisia raja-arvoja ei ole kliinisesti osoitettu tutkittujen aineiden osalta.

KIRJALLISUUTTA

Grana R, Benowitz N, Glantz SA. Electronic cigarettes - a scientific review. *Circulation* 2014;129:1972–1986.

Hajek P, Etter J-F, Benowitz N, ym. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction* 2014;109:1801–1810.

McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, ym. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.:CD010216.

SÄHKÖSAVUKKEET JA TUPAKOINNIN LOPETTAMINEN

Tutkimukset osoittavat, että monet tupakoijat käyttävät sähkösavukkeita tupakoinnin lopettamiseen. Tieteellinen näyttö sähkösavukkeen tehosta tupakasta vieroituksessa on kuitenkin toistaiseksi heikko. Suurin osa tutkimuksista on poikkileikkaustutkimuksia, eivätkä ne voi asetelmansa johdosta esittää kausaalisuhdetta sähkösavukkeen käytön ja tupakoinnin lopettamisen välillä. Näitä tutkimuksia ei tässä käsitellä.

Sähkösavuketutkimukset vuosien 2004 ja 2014 välillä yhteen kokoavan katsauksen perusteella sähkösavukkeet saattavat auttaa tupakoinnin lopettamisessa tai sen vähentämisessä. Kahden satunnaistetun ja kontrolloidun kokeen (RCT) perusteella nikotiinia sisältävät sähkösavukkeet voivat auttaa tupakoinnin lopettamisessa todennäköisemmin verrattuna nikotiinia sisältämättömään sähkösavukkeeseen. Sähkösavukkeiden paremmasta tehosta tupakoinnin lopettamisessa verrattuna nikotiinikorvaushoitoon ei ole näyttöä. Kyseistä katsausta varten läpikäytyjen tutkimusten laatu oli kuitenkin pääosin heikko, minkä kirjoittajat tuovat myös esiin. Katsauksen johtopäätöksiä voidaan siksi pitää lähinnä suuntaa-antavina.

Edellä mainittua katsausta tuorempien RCT-tutkimusten tai seuranta-aineistoa käyttävien tutkimusten perusteella ei voida sanoa, että sähkösavukkeet olisivat tehokas apu tupakoinnin lopettamisessa. Käytetty sähkösavukemalli ja käytön useus voi vaikuttaa tupakoinnin lopettamisen todennäköisyyteen, mutta kausaalisuhteesta ei ole näyttöä. Vaikka sähkösavukkeiden tehosta tupakoinnin lopettamisessa ei ole näyttöä, useat tutkimukset osoittavat, että sähkösavukkeiden käyttö lievittää tupakoijien vieroitusoireita. Toisaalta enemmistö sähkösavukekäyttäjistä jatkaa yhä myös tavallisten savukkeiden käyttöä. Täten sähkösavuke voi myös ylläpitää nikotiiniriippuvuutta.

YHTEENVETO

Sähkösavukkeissa käytetyistä nesteistä ja käytössä muodostuvasta höyrystä on löydetty useita terveydelle haitallisia aineita, ja aineiden pitoisuudet ovat vaihdelleet tutkimusten välillä. On viitteitä siltä, että käytetyt makuaineet olisivat terveydelle haitallisia nestemäisessä tai höyrymäisessä muodossa. Täten voidaan sanoa, että sähkösavuke ei ole haitaton tuote, mutta sen kliinisesti merkittävien terveydelle haitallisten vaikutusten arvioiminen vaatii lisätutkimusta. Sähkösavukkeiden lyhytaikaisen käytön terveydelle haitalliset vaikutukset näyttävät nykytiedon valossa pieniltä, pitkäaikaisvaikutuksista ei sen sijaan ole tietoa. Sähkösavukkeissa käytettävä nikotiini on voimakkaasti riippuvuutta aiheuttava aine ja sillä on myös itsenäisiä terveyshaittoja. Sähkösavukkeen käyttö sisätiloissa voi altistaa sivulliset sen tuottamille haitallisille aineille, erityisesti nikotiinille. Sähkösavukkeiden käyttö huonontaa sisäilman laatua, mutta terveyden kannalta kliinisesti merkitseviä raja-arvoja ei ole tutkimuksellisesti osoitettu.

Sähkösavukkeita markkinoidaan tupakoinnin lopettamiseen, mutta väitteiden taustalta puuttuu yhä selkeä tieteellinen näyttö. Tehosta tupakoinnin lopettamisessa on saatu viitteitä, mutta tarvitaan lisää laadukasta tutkimusta tämän osoittamiseksi. Tutkimustiedon valossa sähkösavukkeita tulisi säännellä nykyistä paremmin, jotta väestötason mahdolliset terveydelle haitalliset vaikutukset saataisiin minimoitua.

Tämän julkaisun viite: Ruokolainen O, Ollila H, Sandström P, Heloma A. Sähkösavukkeiden terveyteen liittyvät vaikutukset ja teho tupakoinnin lopettamisessa. Tutkimuksesta tiiviisti 19, kesäkuu 2015. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Helsinki.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
PI 30 (Mannerheimintie 166)
00271 Helsinki
Puhelin: 029 524 6000

ISBN 978-952-302-170-9 (painettu)
ISBN 978-952-302-497-7 (verkko)
ISSN 2323-5179

<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-497-7>

www.thl.fi/tupakka

Viitteet julkaisuun Ruokolainen O, Ollila H, Sandström P, Heloma A. Sähkösavukkeiden terveyteen liittyvät vaikutukset ja teho tupakoinnin lopettamisessa. Tutkimuksesta tiiviisti 19/2015. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos.

1. Helldán A, Helakorpi S. Suomalaisen aikuisväestön terveystapojen ja terveys, kevät 2014. Raportti 6/2015. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-447-2>
2. Ollila H, Ruokolainen O, Heloma A. Yläkoululaisten tupakointi Suomessa. Global Youth Tobacco Survey 2012 - tutkimuksen maaraportti. Raportti 28/2014. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-342-0>
3. Kinnunen JM, Lindfors P, Pere L, et al. (2013) Nuorten terveystapatutkimus 2013. Nuorten tupakkatuotteiden ja päihteiden käyttö 1977-2013. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2013:16. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3306-4>
4. Farsalinos KE, Gillman IG, Melvin MS, Paolantonio AR, Gardow WJ, Humphries KE, et al. Nicotine levels and presence of selected tobacco-derived toxins in tobacco flavoured electronic cigarette refill liquids. *Int.J. Environ. Res. Public Health*. 2015 Mar 24;12(4):3439-3452. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph120403439>
5. Lim H-H, Shin H-S. Measurement of Aldehydes in Replacement Liquids of Electronic Cigarettes by Headspace Gas Chromatography-mass Spectrometry. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2013, Vol. 34, No. 9 2691. <http://dx.doi.org/10.5012/bkcs.2013.34.9.2691>
6. Laugesen M. Nicotine and toxicant yield ratings of electronic cigarette brands in New Zealand. *N.Z. Med. J.* 2015 Mar 27;128(1411):77-82.
7. Goniewicz ML, Kuma T, Pharm M, Gawron M, Knysak J, Kosmider L. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2013 Jan; Vol. 15 (1), pp. 158-66. Date of Electronic Publication: 2012 Apr 22. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/nts103>
8. Hahn J, Monakhova YB, Hengen J, Kohl-Himmelseher M, Schüssler J, Hahn H, et al. (2014). Electronic cigarettes: Overview of chemical composition and exposure estimation. *Tobacco Induced Diseases*, 12(1), 19-42. <http://dx.doi.org/10.1186/s12971-014-0023-6>
9. Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, Henkler F, Hahn J, Luch A. (2014). Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Archives of Toxicology*, 88(7), 1295-1308. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-014-1294-7>
10. Kim H-J, Shin H-S. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1291 (2013) 48– 55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2013.03.035>
11. Lisko JG, Tran H, Stanfill SB, Blount BC, Watson CH. (2015). Chemical composition and evaluation of nicotine, tobacco alkaloids, pH, and selected flavors in E-cigarette cartridges and refill solutions. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntu279>
12. Farsalinos, K. E., Kistler, K. A., Gillman, G., & Voudris, V. (2015). Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 17(2), 168-174. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntu176>
13. Hadwiger ME, Trehy ML, Ye W, et al. (2010) Identification of amino-tadalafil and rimonabant in electronic cigarette products using high pressure liquid chromatography with diode array and tandem mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography A*, Vol. 1217, Issue 48, 7547–7555.
14. Goniewicz, M. L., Gupta, R., Lee, Y. H., Reinhardt, S., Kim, S., Kim, B., et al. (2015). Research paper: Nicotine levels in electronic cigarette refill solutions: A comparative analysis of products from the US, Korea, and Poland. *International Journal of Drug Policy*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.01.020>
15. Davis, B., Dang, M., Kim, J., & Talbot, P. (2015). Nicotine concentrations in electronic cigarette refill and do-it-yourself fluids. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 17(2), 134-141.
16. Etter J-F, Zäther E, Svensson S. (2013) Analysis of refill liquids for electronic cigarettes. *Addiction*. 2013;108(9):1671-1679.
17. Bahl V ym. (2012) Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reproductive Toxicology*. 2012;34(4):529–537.
18. Romagna G, Alliffranchini E, Bocchietto E, Todeschi S, Esposito M, Farsalinos KE. Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (ClearStream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract. *Inhal Toxicol*. 2013;25:354–361. <http://dx.doi.org/10.3109/08958378.2013.793439>

19. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and Silicate Particles Including Nanoparticles Are Present in Electronic Cigarette Cartomizer Fluid and Aerosol. *PLoS ONE* 8(3): e57987. Published Online March 20 2013. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0057987>
20. Cervellati, F., Muresan, X. M., Sticozzi, C., Gambari, R., Montagner, G., Forman, H. J., et al. (2014). Comparative effects between electronic and cigarette smoke in human keratinocytes and epithelial lung cells. *Toxicology in Vitro*, (5), 999. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2014.04.012>
21. Ohta K ym. (2011) Determination of carbonyl compounds generated from the electronic cigarette using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine. *Japan Analyst* 60(10):791–798.
22. McAuley TR ym. (2012) Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol.* 2012; 24(12):850–857.
23. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23:133–9.
24. Westenberger BJ (2009) US Food and Drug Administration evaluation of e-cigarettes (pdf 237 kt). Center for Drug Evaluation and Research, Division of Pharmaceutical Analysis. Rockville, MD: US Food and Drug Administration.
25. Schripp T, Markewitz D, Uhde E, et al. Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air* 2013;23:25–31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2012.00792.x>
26. Farsalinos, K.E.; Romagna, G.; Alliffranchini, E.; Ripamonti, E.; Bocchietto, E.; Todeschi, S.; Tsiapras, D.; Kyrzopoulos, S.; Voudris, V. Comparison of the Cytotoxic Potential of Cigarette Smoke and Electronic Cigarette Vapour Extract on Cultured Myocardial Cells. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2013, 10, 5146-5162. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10105146>
27. Saffari, A., Daher, N., Ruprecht, A., De Marco, C., Pozzi, P., Boffi, R., et al. (2014). Particulate metals and organic compounds from electronic and tobacco-containing cigarettes: Comparison of emission rates and secondhand exposure. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 16(10), 2259-2267. <http://dx.doi.org/10.1039/c4em00415a>
28. Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K. E-cigarettes generate high levels of aldehydes only in 'dry puff' conditions. *Addiction*, Date of Electronic Publication 2015 May 20. <http://dx.doi.org/10.1111/add.12942>
29. Talih S, Balhas Z, Salman R, Karaoghlanian N, Shihadeh A. "Direct Dripping": A High-Temperature, High-Formaldehyde Emission Electronic Cigarette Use Method. *Nic Tob Research*, First Published online April 11, 2015. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntv080>
30. U.S. Department of Health and Human Services (2014): The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Chapter 5: Nicotine.
31. Lerner, C. A., Sundar, I. K., Yao, H., Gerloff, J., Ossip, D. J., McIntosh, S., et al. (2015). Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *Plos One*, 10(2), e0116732-e0116732. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0116732>
32. Marini, S., Buonanno, G., Stabile, L., & Ficco, G. (2014). Short-term effects of electronic and tobacco cigarettes on exhaled nitric oxide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, (1), 9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2014.04.004>
33. Manigrasso, M., Buonanno, G., Fuoco, F. C., Stabile, L., & Avino, P. (2015). Aerosol deposition doses in the human respiratory tree of electronic cigarette smokers. *Environmental Pollution*, 196, 257-267. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2014.10.013>
34. Manigrasso M, Buonanno G, Stabile L, Morawska L, Avino P. Particle doses in the pulmonary lobes of electronic and conventional cigarette users. *Environ.Pollut.* 2015 Mar 18;202:24-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2015.03.008>
35. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest* 2012, 141(6), 1400–1406. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2443>
36. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti P, et al. (2013) Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol.* 2013; 25(2):91–101.
37. Szoltysek-Boldys I, Sobczak A, Zielinska-Danch W, Barton A, Koszowski B, Kosmider L. Influence of inhaled nicotine source on arterial stiffness. *Przegl.Lek.* 2014;71(11):572-575.
38. Hecht, S. S., Carmella, S. G., Kotandeniya, D., Pillsbury, M. E., Chen, M., Ransom, B. W. S., et al. (2014).

Evaluation of toxicant and carcinogen metabolites in the urine of e-cigarette users versus cigarette smokers. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*.

39. Hua M ym. (2013) Health-related effects reported by electronic cigarette users in online forums. *J Med Internet Res*. 2013;15(4):e59–e59.
40. Farsalinos KE ym. (2014). Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: a worldwide survey of more than 19,000 consumers. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Apr 22;11(4):4356-73.
41. Dawkins L, Corcoran O. Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users *Psychopharmacology*. Jan 15, 2014, Vol. 231 Issue 2, p401, 7 p. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-013-3249-8>
42. Tackett AP, Lechner WV, Meier E, Grant DM, Driskill LM, Tahirkheli NN, et al. Biochemically verified smoking cessation and vaping beliefs among vape store customers. *Addiction* 2015 Feb 10. <http://dx.doi.org/10.1111/add.12878>
43. Gillen, S., & Saltzman, D. (2014). Antenatal exposure to e-cigarette vapor as a possible etiology to total colonic necrotizing enterocolitis: A case report. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 2(12), 536. <http://dx.doi.org/10.1016/j.epsc.2014.10.004>
44. Gupta, S., Gandhi, A., & Manikonda, R. (2014). Accidental nicotine liquid ingestion: Emerging paediatric problem. *Archives of Disease in Childhood*, 99(12), 1149-1149. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2014-306750>
45. McCauley L, Markin C, Hosmer D. (2012) An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest*. 2012; 141(4):1110–1113.
46. Eberlein, C. K., Frieling, H., Köhnlein, T., Hillemacher, T., & Bleich, S. (2014). Suicide attempt by poisoning using nicotine liquid for use in electronic cigarettes. *The American Journal of Psychiatry*, 171(8), 891-891. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14030277>
47. Schipper, E. M., Graaff, L. C. G., Koch, B. C. P., Brkic, Z., Wilms, E. B., Alisma, J., et al. (2014). A new challenge: Suicide attempt using nicotine fillings for electronic cigarettes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, (6), 1469.
48. Bartschat S, Mercer-Chalmers-Bender K, Beike J, Rothschild MA, Jubner M. Not only smoking is deadly: fatal ingestion of e-juice-a case report. *Int.J.Legal Med*. 2014 Sep 20 PMID: 25239221
49. Thornton S, Oller L, Sawyer T. Fatal intravenous injection of electronic “eLiquid” solution. *Journal of Medical Toxicology* 2014;10:202–204. Published online 6 February 2014. <http://dx.doi.org/10.1007/s13181-014-0380-9>
50. Grana R, Benowitz N, Glantz SA (2014) E-Cigarettes: A Scientific Review. *Circulation*. 2014;129:1972–1986.
51. Schober, W., Szendrei, K., Matzen, W., Osiander-Fuchs, H., Heitmann, D., Schettgen, T., et al. (2014). Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217, 628-637. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.11.003>
52. Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers MJ, Sobczak A. Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob. Res.*, 16 (6) (2014):655–662. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntt203>
53. Ballbè, M., Martínez-Sánchez, J. M., Sureda, X., Fu, M., Pérez-Ortuño, R., Pascual, J. A., et al. (2014). Cigarettes vs. e-cigarettes: Passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers. *Environmental Research*, 135, 76-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.005>
54. Durmowicz EL, Rudy SF, Chen I-L. Electronic cigarettes: analysis of FDA adverse experience reports in non-users. *Tobacco Control Online First*, published 23 April 2015. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2015-052235>
55. Goniewicz ML, Lee L. (2015). Electronic cigarettes are a source of thirdhand exposure to nicotine. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 17(2), 256-258. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntu152>
56. Tzatzarakis MN, Tsitoglou KI, Chorti MS, et al. Acute and short term impact of active and passive tobacco and electronic cigarette smoking on inflammatory markers. *Toxicol Lett* 2013;221S:S86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.05.101>
57. Rutten, L. J. F., Blake, K. D., Agunwamba, A. A., Grana, R. A., Wilson, P. M., Ebbert, J. O., et al. (2015). Use of e-cigarettes among current smokers: Associations among reasons for use, quit intentions, and current tobacco use. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. PMID:25589678
58. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, ym. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.:CD010216.
59. Adriaens, K., Van Gucht, D., Declerck, P., & Baeyens, F. (2014). Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints. *International Journal of Environmental Research & Public Health*, 11(11), 11220. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph111111220>

60. Borderud SP, Li Y, Burkhalter JE, Sheffer CE, Ostroff JS (2014). Electronic cigarette use among patients with cancer: Characteristics of electronic cigarette users and their smoking cessation outcomes. *Cancer* (0008543X), 120(22), 3527-3535. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28811>
61. Polosa R, Caponnetto P, Maglia M, Morjaria JB, Russo C. (2014). Success rates with nicotine personal vaporizers: A prospective 6-month pilot study of smokers not intending to quit. *BMC Public Health*, 14(1), 1-22. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-14-1159>
62. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, Campagna D, Russo C, Alamo A, et al. (2014). Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: A 24-month prospective observational study. *Internal and Emergency Medicine*, (5), 537. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-013-0977-z>
63. Berg CJ, Barr DB, Stratton E, Escoffery C, Kegler M. Attitudes toward E-Cigarettes, Reasons for Initiating E-Cigarette Use, and Changes in Smoking Behavior after Initiation: A Pilot Longitudinal Study of Regular Cigarette Smokers. *Open J.Prev.Med.* 2014 Oct;4(10):789-800
64. Biener L, Hargraves JL. (2015). A longitudinal study of electronic cigarette use among a population-based sample of adult smokers: Association with smoking cessation and motivation to quit. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 17(2), 127-133. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntu200>
65. Brose LS, Hitchman SC, Brown J, et al. Is use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption? A survey with a 1-year follow-up. *Addiction* 2015 (in press), <http://dx.doi.org/10.1111/add.12917>
66. Hitchman SC, Brose LS, Brown J, Robson D, McNeill A. Associations Between E-Cigarette Type, Frequency of Use, and Quitting Smoking: Findings From a Longitudinal Online Panel Survey in Great Britain. *Nicotine and Tobacco Research*, Advance Access published April 20, 2015 <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntv078>
67. Dawkins L, Kimber C, Puwanesarasa Y, Soar K. (2014). First- versus second-generation electronic cigarettes: Predictors of choice and effects on urge to smoke and withdrawal symptoms. *Addiction* (Abingdon, England).
68. Etter, J. (2014). Full length article: Explaining the effects of electronic cigarettes on craving for tobacco in recent quitters. *Drug and Alcohol Dependence*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.030>
69. Behar RZ, Hua M, Talbot P. Puffing topography and nicotine intake of electronic cigarette users. *PLoS One* 2015 Feb 9;10(2):e0117222 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0117222>
70. Talih S, Balhas Z, Eissenberg T, Salman R, Karaoghlanian N, El Hellani A, et al. (2015). Effects of user puff topography, device voltage, and liquid nicotine concentration on electronic cigarette nicotine yield: Measurements and model predictions. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 17(2), 150-157. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntu174>
71. Etter J, Eissenberg T. (2015). Full length article: Dependence levels in users of electronic cigarettes, nicotine gums and tobacco cigarettes. *Drug and Alcohol Dependence*, 147, 68-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.007>
72. Hajek P, Goniewicz ML, Phillips A, Myers Smith K, West O, McRobbie H. (2015). Nicotine intake from electronic cigarettes on initial use and after 4 weeks of regular use. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 17(2), 175-179. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntu153>